

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

ANNÉE 1941

58

THÈSE
pour le DOCTORAT en MÉDECINE
(Diplôme d'État)

PAR

Lucien SCEBAT

Interne des Hôpitaux

né le 19 mars 1909, à Alger (Algérie)

**A propos d'un cas
de paludisme
à incubation prolongée**

Président : M. PASTEUR VALLERY-RADOT, Professeur

PARIS

AMÉDÉE LEGRAND & JEAN BERTRAND, EDITEURS

93, BOULEVARD SAINT-GERMAIN, 93

1941

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

ANNÉE 1941

N° _____

THÈSE
pour le DOCTORAT en MÉDECINE
(Diplôme d'État)

PAR

Lucien SCEBAT

Interne des Hôpitaux

né le 19 mars 1909, à Alger (Algérie)

**A propos d'un cas
de paludisme
à incubation prolongée**

Président : M. PASTEUR VALLERY-RADOT, Professeur

PARIS

AMÉDÉE LEGRAND & JEAN BERTRAND, ÉDITEURS
93, BOULEVARD SAINT-GERMAIN, 93

1941

I. — PROFESSEURS

MM.

Anatomie	ROUVIÈRE.
Physiologie	Léon BINET.
Physique médicale	STROHL.
Chimie médicale	POLONOVSKI.
Bactériologie	Robert DEBRÉ.
Parasitologie et histoire naturelle médicale	BRUMPT.
Pathologie et thérapeutique générales	BAUDOUIN.
Pathologie médicale	PASTEUR-VALLERY-RADOT.
Pathologie chirurgicale	MONDOR.
Anatomie pathologique	LEROUX.
Histologie	CHAMPY.
Pharmacologie et matière médicale	TIFFENEAU.
Thérapeutique	AUBERTIN.
Hygiène et médecine préventive	TANON.
Médecine légale	BALTHAZARD.
Histoire de la médecine et de la chirurgie	LÉVY-VALENSI.
Pathologie expérimentale et comparée	Henri BÉNARD.
Hydrologie thérapeutique et climatologie	CHIRAY.
Clinique Médicale	ABRAMI.
	FIESSINGER.
	LOEPER.
	RATHERY.
Hygiène et clinique de la première enfance	LEREBOULLET.
Clinique des maladies des enfants	NOBÉCOURT.
Clinique des maladies mentales et des maladies de l'encéphale	LAIGNEL-LAVASTINE.
Clinique des maladies cutanées et syphilitiques	GOUGEROT.
Clinique des maladies du système nerveux	GUILLAIN.
Clinique des maladies infectieuses	LEMIERRE.
Clinique chirurgicale	CUNÉO.
	GOSSET.
	GRÉGOIRE.
	LENORMANT.
Clinique ophtalmologique	VELTER.
Clinique urologique	CHEVASSU.
	COUVELAIRE.
Clinique d'accouchements	JEANNIN.
	LÉVY-SOLAL.
Clinique gynécologique	MOCQUOT.
Clinique chirurgicale infantile et orthopédie	OMBRÉDANNE.
Clinique thérapeutique médicale	HARVIER.
Clinique oto-rhino-laryngologique	LEMAITRE.
Clinique thérapeutique chirurgicale	Pierre DUVAL.
Clinique propédeutique	Maurice VILLARET.
Clinique de la tuberculose	TROISIER.
Clinique chirurgicale orthopédique de l'adulte	MATHIEU.
Clinique de cardiologie	LAUBRY.
Clinique de neuro-chirurgie	Clovis VINCENT.
Assistance médico-sociale	N...
Professeurs sans chaire	HAZARD
	MULON.
	OLIVIER.
	SANNIÉ.
	VERNE.



II. — AGREGES EN EXERCICE

MM.

AMELINE Pathologie chirurgicale.
 BARIÉTY Pathologie médicale.
 BERNARD (E.). Pathologie médicale.
 BEZANÇON (J.). Hydrologie.
 BONNET Bactériologie.
 BOULANGER . Chimie.
 BOULIN Pathologie médicale.
 BROUET Pathologie médicale.
 BULLIARD ... Histologie.
 CACHERA Pathologie médicale.
 CORDIER Anatomie.
 COSTE Pathologie médicale.
 COUVELAIRE
 (Roger) Urologie.
 DELARUE ... Anatomie pathologique.
 DELAY Pathologie médicale.
 DEGREZ (H.). Physique.
 DESOILLE ... Médecine légale.
 DIGONNET .. Obstétrique.
 DOGNON Physique.
 FEVRE..... Pathologie chirurgicale.
 FUNCK-BREN-
 TANO..... Pathologie chirurgicale.
 GALLIARD ... Parasitologie.
 GARCIN Pathologie médicale.
 M^{lle} GAUTHIER-
 VILLARS ... Anatomie pathologique.
 N... Physiologie.
 DE GENNES .. Pathologie médicale.

MM.

GIROUD Histologie.
 HAGUENAU .. Pathologie médicale.
 HALPHEN Oto-rhino-laryngologie.
 JOANNON Hygiène.
 LACOMME Obstétrique.
 LANTUÉJOUL.. Obstétrique.
 LAVIER Parasitologie.
 LELONG Pathologie médicale.
 LEMAIRE Pathologie expérimentale.
 LENÈGRE Pathologie médicale.
 M^{lle} J. LÉVY.. Pharmacologie.
 MARCHAL ... Pathologie médicale.
 MÉNÉGAUX .. Pathologie chirurgicale.
 MOLLARET .. Pathologie médicale.
 MOUQUIN Pathologie médicale.
 PATEL Pathologie chirurgicale.
 PETIT-DUTAIL-
 LIS Pathologie chirurgicale.
 RENARD Ophtalmologie.
 RICHEL Physiologie.
 SÈNEQUE Pathologie chirurgicale.
 SICARD Pathologie chirurgicale.
 SOULIE Pathologie médicale.
 SUREAU Obstétrique.
 TURPIN Pathologie médicale.
 WILMOTH Pathologie chirurgicale.



III. — AGREGES RAPPELES A L'EXERCICE

pour le service des examens

MM.

ALGLAVE Pathologie chirurgicale.
 BUSQUET Pharmacologie.
 CHAILLEY-
 BERT Physiologie.
 GUÉNIOT Obstétrique.
 HEITZ-BOYER. Pathologie chirurgicale.
 HUGUENIN... Anatomie pathologique.

MM.

LARDENNOIS. Pathologie chirurgicale.
 LE LORIER .. Obstétrique.
 NEVEU-
 LEMAIRE .. Parasitologie.
 PIEDELIÈVRE. Médecine légale.
 VAUDESCAL . Obstétrique.

IV. — AGREGES CHARGES DE COURS DE CLINIQUE ANNEXE

à titre permanent

MM.		MM.	
ALAJOUANINE.	Clinique médicale.	BASSET.	Clinique chirurgicale.
BRULÉ.		BROCQ.	
CATHALA		CADENAT.	
CHABROL.		GATELLIER.	
CHEVALLIER		DE GAUDART	
DONZELOT.		D'ALLAINES.	
DUVOIR.		FEY.	
GASTINEL		LEVEUF.	
LAROCHE (G.).		MOULONGUET.	
LIAN.		MOURE.	
MOREAU		QUÉNU.	
SÉZARY.			
MM.			
ECALLE.	Clinique obstétricale.		
METZGER.			
PORTES.			
VIGNES.			

V. — CHARGES DE COURS

MM.		
CHAILLEY-BERT, agrégé.	Education physique.	
LEDOUX-LEBARD	Radiologie clinique.	
N.....	Stomatologie.	
WEIL-HALLÉ	Puériculture.	

Par délibération en date du 9 décembre 1798, l'Ecole a arrêté que les opinions émises dans les dissertations qui lui seront présentées, doivent être considérées comme propres à leurs auteurs et qu'elle n'entend leur donner aucune approbation ni improbation.

A MES PARENTS

A MA FEMME

A MA FILLE

A MA SŒUR

A TOUS LES MIENS

A MES AMIS

A MON PRESIDENT DE THESE

MONSIEUR LE PROFESSEUR PASTEUR VALLERY-RADOT

Membre de l'Académie de Médecine

Médecin des Hôpitaux

*Qui m'a inspiré le sujet de cette
thèse. Hommage de profonde recon-
naissance.*

A MES MAITRES DANS LES HOPITAUX D'ALGER:

Stage :

MONSIEUR LE PROFESSEUR LOMBARD.

MONSIEUR LE PROFESSEUR GILLOT

Externat :

MONSIEUR LE PROFESSEUR COSTANTINI

MONSIEUR LE DOCTEUR LEBON

Internat :

MONSIEUR LE DOCTEUR G. LEMAIRE

MONSIEUR LE DOCTEUR LEVY-VALENSI

MONSIEUR LE PROFESSEUR RAYNAUD

A MES MAITRES DANS LES HOPITAUX DE PARIS

Externat :

MONSIEUR LE PROFESSEUR A. GOSSET

MONSIEUR LE DOCTEUR R. WEISMANN-NETTER

MONSIEUR LE PROFESSEUR AGRÉGÉ M. METZGER

MONSIEUR LE DOCTEUR R. DESNOYERS

MONSIEUR LE DOCTEUR M. LEON-KINDBERG

Internat :

MONSIEUR LE DOCTEUR R. BENDA

MONSIEUR LE DOCTEUR E. BOLTANSKI

INTRODUCTION

Les formes de paludisme les plus fréquemment observées dans nos régions appartiennent au stade secondaire de cette affection. Ce sont des rechutes de paludismes contractés dans des pays d'endémie palustre, et qui s'y sont déjà manifestés cliniquement.

Il est plus rare d'avoir à diagnostiquer un paludisme d'invasion (paludisme primaire de Grall) qui, hormis les cas d'impaludation artificielle effectuée dans un but thérapeutique, peut se présenter dans deux circonstances différentes :

Quelquefois il s'agit de paludisme autochtone, atteignant des sujets qui n'ont jamais quitté leur pays d'origine et qui vivent dans des régions à anophèles. Relativement rares en période normale, ces cas deviennent remarquablement fréquents en temps de guerre, en raison du séjour de troupes coloniales qui constituent un vaste réservoir de virus.

Bien plus souvent, ce que l'on observe, c'est un paludisme primaire survenant chez un sujet ayant fait un séjour dans un pays paludéen.

C'est dans cette catégorie que l'on doit faire entrer le cas dont nous rapportons l'observation, et à pro-

pos duquel nous voudrions passer en revue quelques-uns des cas les plus remarquables de paludisme à incubation prolongée, exposer les principales théories émises au sujet du paludisme latent et en tirer certaines conclusions pratiques visant la chimioprophylaxie et la thérapeutique à envisager.

Ces faits présentent un intérêt certain dans la période que nous traversons où nombreux sont les soldats rapatriés de Syrie ou de l'Afrique du Nord.

Notre plan sera le suivant :

— Après avoir rapporté notre cas et avoir discuté les données de l'enquête étiologique, nous envisagerons successivement :

— Quelques-uns des cas les plus intéressants de paludisme à incubation prolongée;

— Les expériences qui ont été faites à ce sujet;

— Les théories tendant à expliquer les possibilités et le mécanisme d'une telle latence;

— La thérapeutique prophylactique qu'il conviendrait de mettre en œuvre.

Enfin, dans notre conclusion nous essaierons de tirer les conséquences pratiques de la connaissance de ces faits.

OBSERVATION

B... Pierre, âgé de 38 ans, entre le 5 novembre 1940 à l'hôpital Bichat, salle Pasteur, dans le service du professeur Valléry-Radot, pour des accès fébriles quotidiens, s'accompagnant d'asthénie et de troubles digestifs.

Le début de ces troubles remonte au 25 octobre. Le 25 et le 26, le malade a présenté un malaise général avec sensation de fatigue intense, céphalée, inappétence de plus en plus marquée.

Puis, brusquement, le 27, vers 3 heures de l'après-midi, il ressent un frisson violent, bientôt suivi d'une sensation de froid, qui dure environ 3 heures, entraînant un tremblement généralisé. En même temps, la céphalée s'accroît, l'asthénie devient telle qu'elle oblige le malade à s'aliter. Cependant, progressivement, la sensation de froid se dissipe remplacée par une sensation de chaleur, tandis que céphalée et asthénie augmentent. Enfin, vers 21 heures, des sueurs très abondantes apparaissent et le malade peut s'endormir.

Le lendemain matin, il se sent mieux, et veut sortir. Mais la fatigue est telle qu'il doit rentrer presque aussitôt pour se coucher. Vers 15 heures, les mêmes phéno-

mènes se reproduisent dans le même ordre et se reproduiront tous les jours à la même heure jusqu'à l'entrée du malade à l'hôpital.

Après chacun de ses accès, le malade se sent plus abattu et il a dû rester alité pendant ces 8 jours, malgré ses efforts pour se lever.

Il n'a pu prendre aucune nourriture, du fait de l'inappétence presque absolue et dit avoir considérablement maigri.

A l'examen, le 6, on se trouve en présence d'un homme apparaissant très amaigri, au teint pâle, aux muqueuses légèrement décolorées. La température est à $37^{\circ}2$, le pouls bat à 80. Cependant, étant donnés les résultats de l'enquête étiologique sur lesquels nous aurons à revenir, on pense à un paludisme.

La rate est percutable sur 6 travers de doigt, on en accroche le pôle inférieur sous le rebord costal. Elle est sensible au cours des inspirations profondes.

Le foie, par contre, n'apparaît pas modifié.

Le reste de l'examen est négatif.

Le cœur est normal.

L'examen pulmonaire ne révèle rien.

Les réflexes sont normaux.

Prévoyant l'éclosion d'un nouvel accès dans la journée, on fait prendre la température toutes les 3 heures.

A 15 heures, température $36^{\circ}7$; le malade présente un frisson et l'on fait quelques étalements de sang.

A 18 heures, température $40^{\circ}6$.

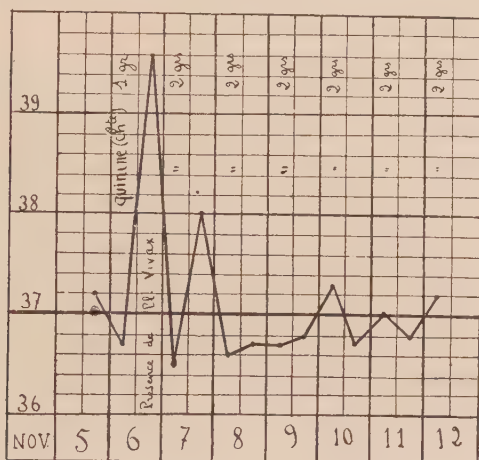
A 21 heures, température 40° ; le malade est couvert de sueurs profuses.

A 0 heure, température $38^{\circ}6$.

A 3 heures, température $37^{\circ}6$.

A 6 heures, température $36^{\circ}5$.

C'est donc bien un accès paludéen typique que l'examen des lames de sang va confirmer : présence de schizontes adultes (corps amiboïdes) et de très rares schizontes annulaires de *Plasmodium vivax*.



Cependant, on a administré au malade 1 gramme de chlorhydrate de quinine par voie buccale. Le 7, vers 15 heures, il commence un nouvel accès; la température atteint 39° à 18 heures. Le 8, à 9 heures, elle est à $36^{\circ}5$ et, dès lors, le malade ne présentera plus d'accès. Il a reçu, par jour, 2 grammes de quinine, du 7 au 15, puis 1 gramme, du 16 au 24.

A partir du 8, on ne trouve plus de parasites dans le sang.

La splénomégalie régresse rapidement, le 10, la rate n'est plus palpable.

Au point de vue général, le malade est transformé. L'asthénie s'efface, l'appétit revient rapidement. Il sort de l'hôpital le 30 novembre.

Cette observation de paludisme, se présentant comme une tierce double, est des plus classiques ; mais ce sont les données de l'enquête étiologique qui lui donnent tout son intérêt.

En effet, le caractère intermittent des accès nous avait fait penser à une rechute de paludisme ancien et cependant l'interrogatoire n'a pu nous révéler aucune atteinte clinique antérieure de ce mal.

Jusqu'en 1939, ce malade a toujours vécu en Europe. Né à Pantin (Seine), il n'avait quitté la région parisienne qu'à l'occasion de son service militaire. Il servit successivement à Lons-le-Saulnier, Valenciennes puis à Lunen-Sud, en Allemagne, où il souffrit d'un rhumatisme.

En 1939, mobilisé, il fut envoyé en Afrique, au kilomètre 84, sur la piste du Hoggar.

De là il fut dirigé sur la Tunisie et arriva à Tatahouine le 23 mars 1940. Il resta dans cette région jusqu'au 8 septembre. Puis, son unité fut renvoyée vers l'intérieur de la Tunisie. Enfin, le 15 octobre, il s'embarqua à Tunis, où sa formation ne demeura qu'une heure et demie. Le 19 son transport arrivait à Marseille.

Immédiatement il fut acheminé vers Val d'Imbourg

puis renvoyé dans ses foyers le 25 octobre. Il arriva à Paris le 26.

Pendant toute la durée de son séjour en Tunisie, il n'a jamais été hospitalisé. Il n'a présenté aucun symptôme pouvant faire suspecter une atteinte paludéenne et ceci est d'autant plus frappant qu'il voyait de nombreux camarades à Tatahouine touchés par cette affection.

En effet, la région de Tatahouine est infestée par la malaria. Dès le 8 juin on administra quotidiennement à la formation dont faisait partie le malade 0,40 de quinine. Cette médication prophylactique fut interrompue du 14 juin, date où son unité monta en ligne, jusqu'au 24 juin. A cette date il reçut de nouveau 0,40 de quinine *pro die* jusqu'au 30 juin. Depuis il n'a pas eu d'autre médication.

Enfin, dans la région où campa sa formation après le 8 septembre et qui, d'après lui, était loin de toute agglomération, aucun nouveau cas de paludisme ne se déclara parmi les hommes qui l'entouraient. Mais il aurait été soumis à une alimentation insuffisante et à des conditions hygiéniques médiocres.

En résumé, un sujet de 38 ans, sans aucun antécédent pathologique, fait un séjour dans une région impaludée sans jamais présenter d'accès fébriles. Il absorbe, à titre prophylactique, de petites doses de quinine dont la dernière prise remonte au 30 juin. Il quitte cette région impaludée le 8 septembre et présente les premiers phénomènes d'atteinte malarique

le 25 octobre, soit 48 jours après son départ de la région infestée.

Il semble donc bien que l'on ait affaire à un paludisme d'invasion. Cependant la courbe fébrile du paludisme primaire se présente sous l'aspect d'un plateau, tandis qu'ici il s'agit d'accès intermittents. Mais il n'est pas rare d'observer, surtout avec le *plasmodium vivax*, des accès intermittents d'emblée.

On pourrait objecter que l'absence d'antécédents n'est pas un argument, car de nombreux cas ont été rapportés de paludisme primaire évoluant de façon très discrète, larvée et se réduisant à un simple frisson ou à un malaise éphémère. Le malade cependant semble n'avoir accusé aucun trouble, même minime, fait digne de foi, si l'on songe que son attention devait être éveillée par les cas se manifestant autour de lui et qu'il devait suspecter le moindre symptôme anormal.

OBSERVATIONS RECUEILLIES
DANS LA LITTÉRATURE MÉDICALE

Les observations ne sont pas rares de paludismes contractés dans des régions infestées et qui ne s'objectivent cliniquement qu'après le départ de cette région.

Dans un premier ordre de faits, le paludisme d'invasion se manifeste dans un très court délai après le départ de la zone dangereuse.

Une observation de LEMIERRE illustre ce fait.

M. M..., après une mission de quelques mois en A. O. F., s'embarque à Dakar sur le bateau qui le ramène en France; il présente un frisson avec ascension fébrile. Cette température se maintient en plateau pendant 12 jours. Après 5 jours d'apyrexie, le malade présente des accès palustres quotidiens à vivax.

Des faits de cet ordre sont devenus relativement courants. La rapidité des moyens de transport explique que la fièvre n'éclate que dans un pays où l'affection est inhabituelle.

Mais cette explication n'est valable que si l'on admet que le malade a été infesté pendant les derniers temps de son séjour.

Or il pourrait, aussi bien, s'agir d'un paludisme contracté longtemps avant le départ et dont les manifestations cliniques seraient déclenchées par le changement brusque de climat ou de mode de vie.

Cette hypothèse est d'autant plus acceptable que l'on connaît de nombreux cas de malaria dont les premières manifestations ne se produisent que longtemps après le départ de la région impaludée. C'est dans ce groupe de faits qu'il faut, à notre avis, ranger le cas que nous rapportons. En effet, entre le départ de Tatahouine et les premières manifestations cliniques, 48 jours se sont écoulés, ce qui excède notablement la durée d'une incubation normale, ordinairement évaluée à 15 jours.

En France les observations de cet ordre sont relativement fréquentes. Nous ne retiendrons que quelques-unes des plus caractéristiques.

LEMIERRE cite deux cas de paludisme resté longtemps latent :

Celui d'un malade ayant fait campagne en Albanie durant l'année 1917 et qui ne présenta ses premiers accès palustres qu'en 1919.

Celui d'un jeune Corse qui, après avoir accompli son service militaire à Bastia, vient en France où il fait ses premiers accès cinq mois après son arrivée.

MORENAS et BRUN, à la Société de Pathologie exotique, exposent le cas d'un jeune homme de 23 ans qui fait un séjour dans la région d'Aumâle (Algérie) d'où il part en août 1935. Il rentre en France où les

premiers accès fébriles se manifestent en mai 1936, affectant la forme intermittente.

GERMAIN et MORVAN publient 2 cas en 1937 et en 1938.

— Le premier concerne un sujet ayant fait campagne en Indochine de juin 1934 à mai 1936. Il est envoyé en mission hydrographique dans des régions infestées de paludisme. Durant son séjour il reçoit 0,40 de quinine en service côtier et 1 gramme par jour lorsqu'il est à l'intérieur. Il quitte l'Indochine le 26 mai. A partir du 18 juin, date de son arrivée en France, il ne quitte pas Lorient. Le 11 novembre 1936 il présente un accès fébrile à *Plasmodium vivax*.

— Le deuxième se rapporte à un matelot qui fait campagne pendant deux ans à bord d'une canonnière sur le Haut Yang-Tsé. Pendant tout son séjour il ne prend aucune précaution, n'absorbe jamais de quinine, ne couche jamais sous une moustiquaire. Il n'a jamais été malade.

En février, il part pour Marseille où il arrive en mars. Il passe sa permission à Langeais (Indre-et-Loire). A partir du 26 juin il présente des accès fébriles. L'examen du sang révèle la présence de *Plasmodium malariae* et *vivax*.

Dans certains pays étrangers, des faits analogues ont été décrits. Ils diffèrent des cas que nous venons de rappeler en ce que le paludisme à incubation prolongée y est habituel et correspond à la période hivernale.

KOUCHELOWSKI avait rapporté en 1928 que dans certaines régions septentrionales de la Russie, les sujets piqués en automne ne font leur paludisme d'invasion qu'en janvier.

Aux Pays-Bas, SWELLENGREBEL, SCHUFFNER, KORTEWEG font des constatations analogues. Ils ont montré que dans ce pays l'infestation malarique de l'anophèle est limitée à l'automne et à l'hiver. Or cliniquement la malaria apparaît avant le 1^{er} juin, c'est-à-dire avant que la première génération de moustique ne soit apparue. Aux Pays-Bas, les sujets piqués en automne ne présentent de signes fébriles que l'année suivante de juin à août, c'est-à-dire 8 mois en moyenne après l'inoculation.

SADI DE BUEN, en Espagne, observe des faits semblables. Au cours d'une enquête dans une région d'Espagne où l'anophèle n'apparaît qu'en avril, il nota 237 cas survenus de janvier à avril et qui ne pouvaient avoir été contractés que l'année précédente. Or sur ces 237 cas, 32,4 % n'avaient jamais présenté aucune élévation thermique attribuable à la malaria. Il s'agissait donc de paludismes à incubation prolongée.

Tels sont les faits cliniques qui prouvent l'existence possible d'une incubation prolongée ou d'une longue latence.

L'expérimentation est venue confirmer les données de la clinique.

Dans certains pays, on utilise pour la malariathérapie, l'inoculation par piqûre de moustique infesté.

Il est arrivé dans plusieurs cas qu'un intervalle plus ou moins long ait séparé la date de l'inoculation de celle de l'apparition des accès fébriles.

SAGEL publie l'observation d'une malade schizophrénique, soumise à l'impaludation thérapeutique par piqûre de moustique, infesté de tierce bénigne. Elle n'accusa les signes de paludisme qu'au bout d'un an et 10 jours.

De même BOYD et KITCHEN rapportent qu'un de leurs malades inoculé par piqûre de moustique en 1937 ne présenta de signes fébriles qu'en 1938, soit 304 jours après l'infestation.

Des expériences plus précises ont été faites :

JAMES, en 1927, expérimente sur 4 sujets piqués en novembre, décembre et janvier. Tous furent tenus strictement en observation avec prises régulières de la température et examens répétés de lames de sang. Les premières manifestations cliniques ne survinrent que 6 à 9 mois plus tard.

SCHUFFNER, KORTEWEG et SWELLENGREBEL en 1930 font une expérience analogue. 6 sujets se soumettent volontairement à la piqûre de moustiques infestés de vivax, en octobre.

Tous n'ont objectivé leur paludisme que l'année suivante à des dates qui s'échelonnent du 26 juin à fin août.

La réalité d'une incubation prolongée, éventuellement possible dans le paludisme, ayant été établie, on a cherché à déterminer quels facteurs entraient en jeu pour modifier l'évolution normale de cette affection. Recherches d'un grand intérêt car la connaissance de ces facteurs permettrait de fixer les bases d'une thérapeutique prophylactique.

DONNEES THEORIQUES

L'accès paludéen a été considéré comme un choc hémoclasique se produisant dès que le nombre des parasites, et par conséquent des globules détruits, a atteint un taux suffisamment élevé.

Etant donné le mode de multiplication du parasite, suivant une progression géométrique, ce taux doit être très rapidement atteint après l'infestation, si l'on admet la théorie de SCHAUDIN.

D'après cet auteur, le sporozoïte inoculé entre immédiatement dans la circulation générale et pénètre aussitôt le globule. Il s'y divise, donnant des schizontes. Ceux-ci, après s'être segmentés donnent des mérozoïtes, lesquels pénétrant de nouveaux globules vont donner des schizontes. Ainsi s'effectue la schizogonie. Cependant, certains mérozoïtes peuvent évoluer en donnant des gamétocytes mâles et femelles qui effectueront leur cycle sexué chez l'anophèle (sporogonie).

Si donc, le sporozoïte pénètre immédiatement le globule, il faut admettre, pour expliquer ces faits de latence, un processus qui maintienne assez bas le

taux des parasites, créant en quelque sorte un parasitisme latent.

Ce parasitisme latent existe, certes ; mais il n'a jamais été mis en évidence que chez des paludéens chroniques où l'on a pu observer le passage silencieux de schizontes dans le sang, à l'occasion d'infection intercurrente par exemple. Il s'agit ici, de sujets ayant déjà effectué leur défense élective contre le parasite.

Chez les sujets neufs pendant la période d'incubation on n'a pas pu mettre en évidence à moins que l'on ne tienne compte d'une cellule chargée de pigments trouvée par SWELLENGREBEL dans le sang d'un sujet inoculé expérimentalement.

En fait, la théorie de SCHAUDIN est loin d'être admise par tous.

Personne n'a pu voir le passage du sporozoïte dans le globule rouge. De multiples expériences ont d'autre part prouvé que le sang d'un sujet inoculé avec des sporozoïtes ne commence à devenir infestant qu'à partir du 6^e jour au moins (CIUCA-RAFFAELE).

Enfin l'on a montré que les émulsions de foie, de rate, de moelle osseuse, devenaient infestantes avant le sang.

On a donc cherché à savoir où le parasite se logeait et sous quelle forme.

JAMES émit l'hypothèse que le Plasmodium était fixé pendant les périodes latentes dans les cellules du tissu réticulo-endothélial.

On connaissait depuis longtemps l'existence d'une schizogonie endothéliale pour les hémoprotidés infestant les oiseaux. Mais il s'agit ici de toxoplasmose.

RAFFAELE, en 1934, mit en évidence chez les oiseaux inoculés avec le *Plasmodium elongatum* l'existence dans les cellules endothéliales d'une forme parasitaire apigmentée de grande taille.

JAMES et TATE, en 1936, décrivent des formes parasitaires apigmentées, les corps bleus, dans les cellules endothéliales des capillaires, chez la poule infestée par le *Plasmodium Gallinaceum* (souche rapportée et conservée par E. Brumpt en 1935). Ces corps bleus furent trouvés plus nombreux dans les capillaires du cerveau que dans le foie, la rate ou la moelle osseuse.

E. BRUMPT, en 1937, confirma l'existence de ces corps bleus.

Enfin RAFFAELE, en 1938, examinant de très nombreuses lames de moelle osseuse prélevée chez un homme impaludé finit par découvrir un schizonte apigmenté libre et 2 schizontes jeunes dans une cellule réticulo-histiocytaire.

Ces formes apigmentées du parasite, seraient les formes intermédiaires entre le sporozoïte et de mérozoïte.

KIKUTH et MUDROW les ont retrouvées dans les cellules endothéliales deux jours après l'injection de sporozoïtes. Elles pourraient d'ailleurs être obtenues par injection de schizontes.

Enfin, récemment, Ph. DECOURT et J. SCHNEIDER ont montré que les émulsions de ganglions prélevés chez des animaux inoculés étaient plus rapidement infestantes que les émulsions d'autres organes.

Ainsi, l'évolution réticulo-endothéliale du parasite donnerait, chez l'animal infesté, les formes parasitaires qui, seules, sont capables d'infecter le globule rouge.

La schizogonie réticulo-endothéliale serait la première en date et marcherait ensuite parallèlement à la schizogonie érythrocytaire. Elle expliquerait la possibilité d'incubation prolongée, elle expliquerait aussi le mécanisme des rechutes.

Pour SINTON, les faits observés d'incubation prolongée relèveraient d'un état de prémunition dépendant de deux facteurs :

1° un facteur antiparasitaire maintiendrait le taux des parasites assez bas par un processus de phagocytose. Celle-ci serait le fait de macrophages (cellules réticulocytaires de la rate des ganglions et à un moindre degré de la moelle osseuse ; cellules de Kuppfer au niveau du foie).

Au début, cette activité phagocytaire serait mise en jeu, de manière non spécifique, puis, si l'hôte persiste, elle agirait spécifiquement, faisant ainsi baisser le taux des parasites ;

2° un facteur humoral qui serait le *primum movens* de ce processus macrophagique.

Pour TALIAFERRO et MULLIGAN, ce processus serait aussi le fait de cellules libres : les monocytes. Or, on tend à considérer ces cellules comme dérivées du système réticulo-endothélial. Et la poussée monocyttaire constatée au cours des accès palustres serait une preuve de l'activité de ce système.

Enfin, une expérience semble prouver l'exactitude de cette hypothèse. ARIMA, bloquant le système réticulo-endothélial, chez les oiseaux, par des injections de trypan-bleu, a constaté, après inoculation de *plasmodium relictum*, que l'incubation était raccourcie.

A côté de cette théorie qui prétend trouver l'explication de la latence ou de l'incubation prolongée dans l'activité du système réticulo-endothélial, une autre théorie s'est dressée.

C'est celle de l'anabiose. Elle cherche à expliquer surtout l'évolution particulière du paludisme dans les pays septentrionaux. Pour les auteurs qui défendent cette hypothèse, pendant la saison froide, le *plasmodium* subirait une véritable hibernation. Celle-ci pourrait être liée à des modifications humérales ou physiologiques dépendant de l'hiver (ROUBAUD SWELLENGREBEL).

Cette théorie ne s'applique pas à tous les cas; l'on sait même que certains auteurs ont cru voir une coïncidence entre l'apparition du froid et celle des accès (voir observation I de GERMAIN et MORVAN).

MOCHKOWSKI, enfin, admet que cette prémunition acquise ou naturelle est analogue à l'état de résistance à l'infestation qui s'établit entre deux rechutes. Elle pourrait se produire même si la phase aiguë ne s'est pas cliniquement manifestée.

Ainsi, dans le cas de sujets ayant subi une chimio-prophylaxie, l'intervention médicamenteuse provoquerait des effets correspondant à une augmentation de résistance de l'organisme. Elle préparerait le parasite à la phagocytose, et ralentirait sa pullulation, permettant à l'organisme de préparer sa propre défense.

Dans les cas où la médication préventive fait défaut, divers facteurs pourraient donner l'explication de cette latence.

— Il peut s'agir d'une résistance d'emblée suffisante de l'organisme. A ce propos, il nous faut rappeler que certains auteurs, étudiant la densité parasitaire nécessaire pour provoquer l'accès, ont montré qu'il fallait de 10 (Boyd) à 50 (Ross) parasites par millimètre cube de sang. Cependant, on a pu constater que, chez certains sujets, des densités beaucoup plus importantes étaient nécessaires, tandis que d'autres réagissaient à des densités submicroscopiques.

— On peut encore invoquer une résistance rapidement mise en jeu, par exemple du fait des modifications humorales apportées par le froid.

— Il peut s'agir encore de parasites à pouvoir d'invasion réduit. Mais ici aussi, il faut faire intervenir le facteur individuel. Car certains auteurs, faisant des inoculations avec des souches donnant généralement une incubation prolongée, ont vu chez quelques sujets les accès fébriles éclater dans les délais normaux.

— Enfin, le parasite a pu être inoculé en quantité minime. Cette notion de la *dose initiale infestante* a une grande importance.

Nous avons déjà vu l'intérêt de l'étude de la densité parasitaire. Cliniquement, on avait remarqué que l'incubation était d'autant plus courte que le sujet avait été plus abondamment piqué.

KORTEWEG, expérimentant aux Pays-Bas sur 5 sujets qu'il avait fait piquer en automne, observe que 4 sur 5 font leurs premiers accès 10 à 20 jours plus tard. Il attribue cette anomalie au fait que les moustiques étaient fortement infestants et que les piqûres étaient trop nombreuses.

Recommençant ses expériences, toujours en automne, avec des moustiques dont le degré d'infestation était déterminé, et limitant le nombre de piqûres à une ou deux, il obtint dans tous les cas des paludismes à incubation prolongée.

EUSTAZIU et IONESCO, en Roumanie, utilisant la malariathérapie chez des sujets anciens paludéens, constatèrent que, pour obtenir l'apparition des accès, il fallait employer jusqu'à 200 centimètres cubes de

sang infesté, alors que les doses de 5 à 10 cc. employées ne provoquaient aucune élévation fébrile.

Enfin, BOYD et KITCHEN remarquèrent que si l'on faisait piquer plusieurs individus par le même moustique, les derniers sujets inoculés faisaient des incubations plus longues. Ils attribuèrent ce fait, soit à un vieillissement du sporozoïte diminuant son pouvoir d'invasion, soit plutôt à une diminution du nombre de sporozoïtes inoculés.

Ainsi l'inoculation d'un petit nombre de sporozoïtes, ou à pouvoir d'invasion réduit, chez un sujet peu réceptif, ou chez lequel le froid a provoqué des modifications humorales entraînant l'anabiose du parasite, permettrait l'activité phagocytaire du système réticulo-endothélial et conditionnerait une incubation prolongée.

Pour de nombreux auteurs, d'ailleurs, il ne s'agit pas, à proprement parler, d'incubation prolongée. Cette première manifestation clinique ne serait qu'une rechute d'un paludisme dont la manifestation primaire serait restée latente (HERMANN). Ainsi, cette longue incubation embrasserait, en réalité, trois périodes :

— une période d'incubation proprement dite, relativement courte ;

— une période correspondant à l'invasion et qui est cliniquement supprimée, soit du fait de la chimio-prophylaxie, soit du fait de facteurs tenant à la résis-

tance suffisante de l'organisme ou à une infestation minime ;

— enfin, une période interparoxysmale qui, dans le paludisme à incubation normale, sépare la période aiguë de la première rechûte.

SWELLENGREBEL, étudiant l'époque des rechutes aux Pays-Bas, pense que les manifestations malariennes, habituelles dans la saison épidémique, correspondent à des récides printanières d'une infection contractée l'automne précédent et habituellement demeurée latente.

MOCHKOVSKI, défendant cette hypothèse, se base sur de nombreux arguments.

D'après lui, la latence n'est pas absolue, et des observations précises auraient montré chez les sujets infestés l'existence d'épisodes fébriles éphémères et peu intenses.

D'autre part, il fait remarquer que les manifestations cliniques apparaissant après une longue incubation, ressemblent plus souvent, par l'intermittence de la courbe fébrile, aux rechutes qu'au paludisme d'invasion.

Enfin, il tient compte des recherches de certains auteurs (MOLDAWSKAJA-KRITSCHIEWSKAJA et ses collaborateurs) qui ont trouvé la réaction de Henry positive chez des sujets infestés, pendant la période d'incubation prolongée.

Telles sont les principales théories qui cherchent à rendre compte de la longue latence observée après

l'infestation. Qu'il s'agisse d'incubation prolongée aboutissant à un paludisme d'invasion ou d'une latence masquant les manifestations primaires et aboutissant à une rechute, un fait demeure établi, les premiers signes d'un paludisme peuvent n'apparaître que très longtemps après l'inoculation, même en dehors de toute prophylaxie.

Le cas que nous rapportons en est un exemple : 48 jours se sont écoulés entre le départ de la zone impaludée et l'éclosion des accès.

Quel processus a donc déclenché le passage des parasites dans le sang ?

Pour notre malade, différents facteurs peuvent être incriminés :

— une déficience organique provoquée par l'hypoalimentation et les mauvaises conditions hygiéniques et morales, dans les derniers temps du séjour en Tunisie;

— les fatigues d'un voyage pénible, s'accompagnant d'un changement brusque de climat ;

— le froid, enfin, que le malade a trouvé en débarquant à Paris.

Il est difficile d'apprécier le mécanisme de ces actions, d'autant que bien d'autres circonstances ont été trouvées à l'origine du déclenchement des accès dans d'autres cas : altitude, affection intercurrente, intervention chirurgicale ou traumatisme, travail musculaire excessif, choc émotionnel, bains froids,

injection de sérum de cheval ou de produits chimiques, tels que Bismuth (MILIAN).

On admet généralement que chacun de ces facteurs agit en provoquant une splénocontraction, semblable à celle que l'on obtient par injection d'adrénaline, employée dans un but diagnostique ou thérapeutique. Cependant, les injections d'adrénaline ne donnent pas toujours les résultats attendus et l'on sait que des rechutes peuvent se voir après splénectomie.

Cependant, si l'on admet que le repaire du parasite est tout le système réticulo-endothélial, il faut supposer une action élective sur ce système (dont fait partie la rate).

On est autorisé à penser que des modifications vaso-motrices ou vago-sympathiques peuvent diminuer l'activité macrophagique des cellules réticulo-endothéliales comme pourraient le faire des modifications humorales liées à de mauvaises conditions d'hygiène, à un travail excessif ou à un changement de climat. Ainsi les parasites reprenant leur activité passeraient de nouveau dans le sang, qu'il s'agisse de schizontes jeunes ou de formes apigmentées, qu'il s'agisse d'une division parthénogénétique des gamètes femelles ou d'une schizogonie régressive.

Dans le cas particulier où le malade a subi une chimioprophylaxie, les mêmes circonstances peuvent jouer. En effet, la prophylaxie permet à l'organisme de mettre en jeu ses moyens de défense, mais elle

n'est nullement capable de s'opposer à l'impaludation. Dès que le traitement préventif est suspendu, les mêmes facteurs déclanchants peuvent faire apparaître les accès. Il est possible que notre malade ait été infesté au moment où il était soumis à la quininisation et que celle-ci l'ait protégé temporairement.

Il est plus probable, étant donnée la façon dont on lui a administré le médicament, qu'il a été piqué en dehors de la période de prophylaxie.

On a, en effet, beaucoup insisté sur la durée pendant laquelle il faut soumettre un sujet à la médication préventive. L'expérience a prouvé que la prophylaxie individuelle devait être poursuivie non seulement pendant toute la durée du séjour en pays impaludé, mais encore après le départ de cette zone.

Lorsque l'on commença d'employer la quininisation préventive, on administrait le médicament de façon intermittente, tous les 5 jours, par exemple. La proportion de sujets impaludés, quoique diminuée, restait encore élevée.

Plus tard, on administra la quinine à des doses variables, mais quotidiennement, et les résultats furent nettement meilleurs.

Cependant, la quininisation était brusquement interrompue dès le départ de la région infestée et l'on remarqua que le paludisme se manifestait fréquemment dans les jours qui suivaient.

On a donc été amené à reconnaître la nécessité de poursuivre le traitement prophylactique.

Certains auteurs (CIUCA et ses collaborateurs) pensent qu'une période de 10 jours est suffisante. En France, on préfère continuer le traitement les deux mois qui suivent.

CONCLUSIONS

L'étude de cette observation nous a amenés aux conclusions suivantes :

1° La réalité de paludisme à incubation prolongée ou longtemps latent est parfaitement établie.

C'est dire que le diagnostic de paludisme devra être évoqué en présence d'accès fébriles survenant chez un sujet dont le séjour en pays palustre remonte à plusieurs mois, même s'il n'a jamais présenté d'atteinte antérieure.

2° En effet, un état de prémunition peut s'établir spontanément chez des sujets peu réceptifs ou infestés par un nombre réduit de sporozoïtes.

3° Cette résistance à l'infestation semble relever de l'activité phagocytaire du système réticulo-endothélial, sollicitée par des modifications humorales ou vago-sympathiques ou encore aidée par une médication préventive. L'équilibre ainsi établi peut se trouver rompu par divers facteurs dont les plus importants sont : le changement de climat ou de saison, la misère physiologique, la fatigue, l'altitude, le froid, une affection intercurrente, une intervention chirurg-

gicale ou la cessation brusque de la thérapeutique prophylactique.

4° En effet, la médication préventive, pour être efficace, doit être administrée de façon régulière et continue pendant toute la durée du séjour en pays palustre : on doit la poursuivre pendant les deux mois qui suivent le retour en France.

VU : *Le Doyen,*

A. BAUDOUIN.

VU : *Le Président de la Thèse,*

PASTEUR VALLERY-RADOT.

VU ET PERMIS D'IMPRIMER :

Pour le Recteur de l'Académie de Paris,

Le Recteur de l'Académie de Paris,

CARCOPINO.

BIBLIOGRAPHIE

- ARIMA. — Incubation raccourcie après blocage du système réticulo-endothélial. *Fukuoka Acta Medica*, fév. 1934.
- AUBRY, DUMOLLARD et SENEVET. — Art. Paludisme. In *Encyclopédie Méd. Chir. Maladies infectueuses*, tome II.
- BOYD (M.-F.). — Importance de la densité parasitaire. *Am. J. Trop. Med.*, sept. 1938.
- BOYD (M.-F.) et KITCHEN (S.-F.). — The clinical reaction in vivax malaria as influenced by the consecutive employment of infectious mosquitoes. *Am. J. Trop. Med.*, nov. 1938.
- Sur un cas d'impaludation à longue latence. *Am. J. Trop. Med.*, nov. 1938.
- BRUMPT (E.). — Schizogonie intense du *Pl. Gallinaceum* dans les cellules endothéliales de la poule. *C. R. Soc. Biol.*, Juil. 1937.
- BRUN et GRAVIER. — Paludisme à incubation prolongé. *Bull. Soc. Méd. Hôp.*, Paris 1929.
- CIUCA et ses collaborateurs. Contribution à l'étude de la tierce maligne expérimentale : Pouvoir infestant du sang pendant l'incubation. *Riv. Di. Malar*, 1937, p. 85.

COMPTES-RENDUS du II^e CONGRÈS INTERNATIONAL DU PALUDISME,
Alger, 1930.

DECOURT (Ph.) et SCHNEIDER (J.). — Les lacunes de nos connaissances sur le cycle plasmodial chez l'hôte vertébré. *Bull. Soc. Path. Exot.*, 1938.

— Note préliminaire sur la recherche de la localisation et de la morphologie des plasmodes pendant les périodes d'infestation latente. *Bull. Soc. Path. Exot.*, juil. 1938.

EUSTAZIU et IONESCO. — Difficulté de l'Impaludation chez d'anciens Paludéens. *Trop. Dis. Bull.*, 1930.

GERMAIN et MORVAN. — Paludisme à incubation prolongée. *Bull. Soc. Path. Exot.*, 1937.

— Paludisme à incubation prolongée. *Bull. Soc. Path. Exot.*, 1938.

HERRMANN (O.) et MALININA (A.). — A propos de l'incubation prolongée dans le paludisme. *Arch. f. Sch. u. Trop. Hyg.*, 1928, p. 506.

JAMES. — Some generale results of a study of induced malaria in England. *Soc. Trop. Med. Hyg.*, Londres, 24, n° 5, 477.

JAMES et TATE. — New Knowledge of the Life-cycle of Malaria Parasite. *Nature*, 1937, p. 545.

KIKUTH et MUDROW. — Sur des formes de parasites apigmentés dans la Malaria. *Klin. Woch.*, nov. 1937.

KUCHELOWSKI cité par MOCHKOWSKI. — In *Bull. Soc. Path. Exot.*, 1936.

LEMIERRE (A.). — Leçons sur le paludisme, in *Maladies Infectieuses. Leçons cliniques professées à l'hôpital Claude Bernard*.

MARCHOUX. — Art. Paludisme. In *Nouveau Traité de Médecine et de Thérapeutique*.

- MILIAN. — Paludisme bismuthique biotrope. *Paris Méd.*, mars 1939.
- MOCHKOWSKI. — Prémunition dans le paludisme. *Bull. Soc. Path. Exot.*, 1936.
- MOLDAWSKAJA-KRITSCHESKAJA. — Réaction de Henry positive pendant la période d'incubation prolongée. *Arch. f. Sch. u. Trop. Hyg.*, 1933, p. 252.
- MORENAS et BRUN. — Paludisme à incubation prolongée. *Bull. Soc. Path. Exot.*, 1936.
- PIZLO. — Réactivation du Paludisme. *Riforma Medica*, oct. 1938.
- RAFFAELLE. — Formes initiales présumées de l'évolution du Pl. Relictum. *Riv. di Malar*, 1936.
- Sur le cycle initial du Plasmodium chez l'hôte vertébré. *Riv. di Malar*, 1937, p. 185.
- RIEUX. — Art. Paludisme. In Nouveau Traité de Médecine.
- SADI DE BUEN. — Sur l'incubation prolongée dans le Paludisme. *Rew. of Applied Entomology*, 1931.
- SAGEL. — Sur un cas d'impaludation restée latente. *Bull. Inst. Past.*, déc. 1938.
- SCHUFFNER (W.-A.-P.) - KORTEWEG et SWELLENGREBEL. — Malaria expérimentale à incubation prolongée. *Trop. Dis. Bull.*, 1930.
- Sur le paludisme à incubation prolongée. *Bull. Inst. Past.*, 1931.
- SHAEDL. — Rechutes provoquées dans le paludisme. *Biol. Centralbl.*, XXXVIII.

SICAUT et MESSERLIN. — La maladie palustre. Réticulo endothé-
liose parasitaire. *Presse Méd.*, 1938.

SINTON (J.-A.). — Immunité ou tolérance dans le Paludisme.
Proceed Roy. Soc. Med., 1939, p. 1.298.

SWELLENGREBEL. — Expériences d'incubation du paludisme. *Bull.*
Inst. Past., 1934, p. 255.

TALIAFERRO et MULLIGAN. — Fonction et origine des macropha-
ges. *Bull. Inst. Past.*, mai 1938.

IMPRIMERIE SPECIALE DE LA LIBRAIRIE ARNETTE
